

الله الرحمن الرحيم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات - بهداشتی درمانی

شهید صدوقی یزد

پایان نامه جهت اخذ دکترای حرفه‌ای

عنوان:

**مقایسه تاثیر رژیم غذایی و ورزش با و بدون درمان
دارویی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی**

استاد راهنما:

آقای دکتر محمد حسین آنتیک چی

استاد مشاور:

آقای دکتر محمد کاظم امیر بیگی

استاد مشاور آمار:

آقای دکتر حسین فلاح زاده

دانشجو:

اکبر صدیقی

سال تحصیلی ۸۸ - ۸۷

۱۱۴۸۴۶

۱۳۸۸ / ۴ / ۲۲

اطلاعات مدرک علمی بزرگ
شمیره مدرک

تقدیم به :

استاد گرامی جناب آقای دکتر محمد حسین آنتیک چی که با راهنمایی های
خود

دریچه های نوین پژوهش را به رویم گشودند

و

تمامی اساتیدی که چگونه اندیشیدن را آموزگارند.

تقدیم به :

پدر و مادر مهربانم :

آنانکه هستی اشان را با مهر و محبت بدرقه راهم نمودند تا بیازمایم و بیاموزم

و

همسر عزیزم :

که وجودش بهانه هستی ام ، روشنی بخش زندگی ام و دستمایه تلاشم است .

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

خلاصه

فصل اول: کلیات (Introduction)

۱	تعاریف
۲	اپیدمیولوژی
۳	پاتوژنز و اتیولوژی
۳	تظاهرات بالینی و تشخیص
۵	درمان
۹	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۹	مروری بر مطالعات مشابه
۱۲	اهداف و فرضیات

فصل دوم: روش کار (Materials & Methods)

۱۳	جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه
۱۳	نوع و روش تحقیق
۱۳	روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه
۱۵	تعریف واژه ها

فصل سوم: شرح آماری نمونه های مورد بررسی

۱۶	روش و ابزار اخذ اطلاعات
۱۶	روش انجام کار
۱۷	محدودیت ها و مشکلات اجرایی طرح
۱۸	شرح آماری نمونه های مورد بررسی

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۲۸	بحث و نتیجه گیری
۳۱	پیشنهادات
۳۲	Summary
۳۳	منابع و مأخذ (References)

فهرست جداول

صفحه

عنوان

- جدول شماره ۱: متغیرهای بررسی شده در مطالعه ۱۶
- جدول شماره ۲: مقایسه گروه‌ها از نظر سنی ۲۰
- جدول شماره ۳: مقایسه میانگین متغیرهای مختلف در هر دوره و در هر گروه ۲۱
- جدول شماره ۴: مقایسه هر گروه با گروه دیگر نسبت به یک متغیر خاص ۲۲
- جدول شماره ۵: مقایسه میانگین BMI هر گروه در قبل و بعد از مطالعه ۲۳
- جدول شماره ۶: مقایسه هر متغیر در یک زمان نسبت به زمان قبل ۲۷

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

- نمودار مقایسه مقادیر تخمینی تغییرات وزن در طول زمان ۲۵
- نمودار مقایسه مقادیر تخمینی تغییرات فشارخون سیستولیک ۲۵
- نمودار مقایسه مقادیر تخمینی تغییرات فشارخون دیاستولیک ۲۶
- نمودار مقایسه مقادیر میانگین تغییرات اسپاراتات آمینوترانسفراز در گروه ها ۲۶
- نمودار مقایسه مقادیر میانگین تغییرات آلانین آمینوترانسفراز در گروه ها ۲۷
- نمودار مقایسه مقادیر میانگین تغییرات آلکالین فسفاتاز در گروه ها ۲۷

خلاصه

کبد چرب غیر الکلی طیفی از اختلالاتی است که دامنه، آن از یک استئاتوز کبدی ساده بدون التهاب چشمگیر یا فیروز تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی با درجات مختلفی از التهاب و فیروز می تواند باشد. مدارک قوی اپیدمیولوژیکی، بیوشیمیایی و درمانی از این فرض ثابت شده که اختلال پاتوفیزیولوژیک اولیه در اکثر بیماران مقاومت به انسولین است، حمایت می کنند. علارغم تعداد زیاد عوامل دارویی که در درمان NAFLD استفاده شده، تاکنون درمان ثابت شده ای برای این بیماری وجود ندارد.

هدف ما از این مطالعه مقایسه اثر رژیم غذایی و ورزش به تنهایی و درمان ترکیبی متفورمین، ویتامین E و UDCA به همراه رژیم غذایی و ورزش است.

انتظار داریم با یکسان بودن اثرات درمانی این داروها بتوانیم UDCA را که داروی گران قیمتی است، با داروهای ارزان تر نظیر ویتامین E یا متفورمین در درمان NAFLD جایگزین کنیم.

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی تصادفی از نوع Clinical- trial است، که بر روی ۱۰۰ بیمار تقسیم شده در ۴ گروه، انجام شد.

در گروه اول ۲۵ بیمار تحت درمان رژیم و ورزش، در گروه دوم ۲۷ بیمار تحت درمان رژیم و ورزش بعلاوه مت فورمین، در گروه سوم ۲۵ بیمار تحت درمان رژیم و ورزش بعلاوه ویتامین E و در گروه چهارم ۲۳ بیمار تحت درمان رژیم و ورزش و UDCA قرار گرفتند.

Exclusion critria شامل: تاریخچه مصرف داروهای ایجاد کننده کبد چرب مانند آمیودارون، دیلتیازم، متوتروکسات، تاموکسیفن و تست های سرولوژیک مثبت جهت ابتلا به هپاتیت B و C و دیابتیک ها بودند.

برای کلیه افراد واجد شرایط، پس از بررسی کامل بالینی و آزمایشگاهی پرسشنامه ای کامل شد که در نهایت داده ها در برنامه SPSS وارد و با استفاده از آزمون آماری Repeated measure ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بر اساس این مطالعه میزان کاهش میانگین وزن، فشار خون دیاستولیک، AST و ALT درمقایسه همه گروه ها، ارتباط معنی داری نداشت.

لذا با توجه به این یافته ها و با در نظر گرفتن جزء مشترک همه گروه ها، یعنی؛ کاهش وزن، می توان نتیجه گرفت که کاهش وزن و رژیم کم چربی باید جزء مهمی از درمان بیماران مبتلا به NAFLD باشد و از طرفی می توان داروی گران قیمت UDCA را با داروهای ارزان تر همچون Vit E و متفورمین جایگزین کرد.

با توجه به اینکه هنوز درمان اختصاصی برای NAFLD مطرح نشده، باید مطالعات با حجم نمونه بیشتر و در زمان طولانی تر، هرچه زودتر انجام شوند.

فصل اول

کلیات

Introduction

تعاریف

بیماری کبد چرب غیر الکلی که به اختصار NAFLD^۱ خوانده می شود، شایعترین عامل بیماری مزمن کبدی در ایالات متحده است. (۴-۱) NAFLD از نظر تغییرات بافت شناسی مشابه بیماری کبد الکلی بوده، ولی ارتباطی با مصرف الکل ندارد و یکی از فراوانترین بیماری‌های این ارگان به شمار می رود. (۵-۷) این بیماری در ابتدا بیشتر در زنان چاق و دیابتی مطرح شد، (۶-۵) ولی در حال حاضر مشخص شده است که در هر سن و جنسی احتمال بروز دارد. (۸-۵) بیماران مبتلا به NAFLD از نظر شدت درگیری کبد در طیف وسیعی قرار دارند. گروه بزرگی از این افراد با تجمع ساده چربی در سلول‌های کبدی^۲ مواجه هستند. فرم شدیدتر این اختلال به نام استئاتوهپاتیت غیر الکلی یا NAFLD، اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط Juergen Ludwig توصیف شد^(۵). اکنون NASH^۳ به عنوان بخشی از طیف بیماری‌های کبد چرب غیر الکلی شناخته می شود. (۱۳)

NAFLD میتواند کبد را به طرف سیروز و نارسایی کبد پیش ببرد. (۱۶-۵ و ۱۴-۵) پیدایش این تغییرات در شرایط مختلفی مانند چاقی (۱۷-۱۴ و ۷-۵)، هیپر لیپیدمی (۱۸، ۱۴، ۶ و ۵)، دیابت نوع بالغین (۱۷ و ۱۸)، بای پس ایلیوژونال^(۱۹-۲)، پانکراتو دئودنکتومی^(۱۹-۲ و ۵) و آبتالیپوپروتئینمی^(۲۰، ۱۸، ۱۷ و ۵)، دیورتیکولوز روده کوچک و مصرف بعضی داروها مثل آمیودارون، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌های صناعی، انسولین، کلروکین و تاموکسیفن^(۱۷-۲)، مشاهده شده است.

در بسیاری از موارد هیچ عامل زمینه ای مشخصی برای ایجاد بیماری وجود ندارد (۵، ۷، ۱۵). NAFLD، طیف بافت شناسی را در بر می گیرد که دامنه‌ی آن از تجمع چربی در هپاتوسیت‌ها، بدون همراهی با التهاب یا فیبروز (استئاتوز کبدی ساده) تا استئاتوز کبدی با یک جزء نکروزی- التهابی (استئاتوهپاتیت) است که میتواند به همراه فیبروز باشد یا اینکه فیبروز نداشته باشد، مورد اخیر به استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) بر میگردد که ممکن است تا ۲۰٪ این بیماران به سیروز مبتلا شوند. (۲۱) پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی هنوز به خوبی شناخته شده نیست. تئوری که بیشترین حمایت از آن شده، نقش مقاومت به انسولین به عنوان مکانیزم کلیدی ایجاد کننده استئاتوز کبدی و شاید استئاتوهپاتیت است.

برخی پیشنهاد کرده اند که یک ضربه ثانویه یا آسیب اکسیداتیو اضافی نیاز است تا جزء نکروزی- التهابی استئاتوهپاتیت را آشکار کند. آهن کبد، لپتین، کمبود آنتی-اکسیدان و باکتری‌های روده ای، همگی به عنوان استرسورهای اکسیداتیو بالقوه پیشنهاد شده اند. شیوع دقیق NAFLD، به درستی مشخص نیست، چرا که این بیماری در مراحل اولیه و حتی در اکثر مراحل اش بدون علامت است. (۲۲ و ۲۳) عوامل خطر

^۱ - Non-alcoholic Fatty Liver disease.
^۲ - Simply Fatty change
^۳ - Non-alcoholic steatohepatitis

اصلی برای NAFLD، چاقی مرکزی، دیابت شیرین تیپ ۲، دیس-لیپیدمی و سندرم متابولیک، در جوامع غربی شایع اند. NAFLD شایع ترین اختلال کبدی در کشورهای صنعتی غرب است که ۲۰ تا ۳۰ درصد از جمعیت عمومی را متأثر می کند. (۲۴)

اپیدمیولوژی

دامنه شیوع این بیماری در آسیا-اقیانوس آرام از ۵ تا ۳۰ درصد تخمین زده شده است که بستگی به جمعیت‌های مطالعه شده دارد (۲۵) اکثر بیماران بین سنین ۴۰ تا ۶۰ سالگی مبتلا میشوند (۲۶-۲۹) ولی احتمالاً، NAFLD شایعترین علت بیماری کبدی در گروه‌های سنی پیش از بلوغ و بلوغ است. (۳۰ و ۳۱)

در یک مطالعه که شیوع NAFLD در ایالات متحده با اندازه گیری تست‌های سرولوژیک کبدی بررسی شد، که $ALT > 40$ در مردان و $ALT > 31$ در زنان، $AST > 37$ در مردان و $AST > 31$ در زنان و تست‌های سرولوژیک منفی جهت تشخیص هپاتیت B و C به عنوان شاخص تشخیص NAFLD در نظر گرفته شد، که از میان ۱۵۶۷۶ فرد مورد مطالعه حدود ۲۴٪ موارد مبتلا به NAFLD بودند. (۳۲)

در مطالعه دیگری که در کشور ایتالیا انجام شد، از میان ۶۹۱۷ فرد مورد مطالعه، ۱۶/۴٪ به کبد چرب غیر الکلی مبتلا بودند. (۳۳)

در بررسی دیگری که در سال ۲۰۰۱ میلادی در کشور ژاپن انجام شد، از بین ۱۹۷۳ بیمار به ظاهر سالم مورد مطالعه، پس از خارج کردن مصرف کنندگان الکل و افراد دارای تست‌های سرولوژیک مثبت جهت تشخیص هپاتیت B و C ۲۱/۸٪ در سونوگرافی به کبد چرب مبتلا بودند. (۳۲)

در مطالعه ای در کشور تایوان، از بین ۳۲۵۴ فرد مورد مطالعه، ۳۷۲ نفر، یعنی حدود ۱۱/۵٪ در سونوگرافی مبتلا به NAFLD بودند. (۳۳)

در مطالعه دیگری که در کشور هند انجام شد، در بررسی سونوگرافی، ۳۹ نفر از ۱۵۹ نفر مورد مطالعه به کبد چرب مبتلا بودند. (۳۴)

در مطالعه دیگری که در ایران در سال ۸۱-۸۲ در استان کرمان توسط دکتر جواد احمدی انجام شده است، از میان ۴۶۳ بیمار مورد بررسی مبتلا به بیماری مزمن کبدی، ۲۷/۴٪ مبتلا به NAFLD بودند. (۸۹)

NAFLD ممکن است بصورت خانوادگی اتفاق بیفتد. اگرچه مارکرهای ژنتیکی آشکاری برای NAFLD شناسایی نشده اند که احتمالاً حاکی از دخالت هر دو عامل استعداد محیطی و ژنتیکی، به بیماری‌های متابولیک مرتبط با NAFLD است. (۳۵)

پاتوزنز و اتیولوژی

پاتوزنز بیماری کبد چرب غیرالکلی هنوز کاملاً شناخته شده نیست. نقش مقاومت به انسولین در ایجاد NAFLD چه در افراد چاق یا دارای اضافه وزن و چه در افراد با BMI طبیعی، قویاً به اثبات رسیده است.^(۳۶) با این حال احتمالاً NAFLD یک بیماری مولتی فاکتوریال است که برخی هورمون‌های ایجاد شده از بافت چربی نظیر لپتین، رزیستین و آدیپونکتین در کنار مقاومت به انسولین در ایجاد آن دخیل اند. به علاوه چربی، منبع نوروترانسمیتورهای مانند نورآدرنالین، آنژیو تانسین ۲ و برخی سیتوکینها از جمله TNF α و IL-6 می باشد. TNF α با سیگنالهای حاصل از انسولین مداخله کرده و باعث تمایل به استئاتوز کبد می شود و در پاتوزنز NASH نقش پیش التهابی را ایفا میکند.

در مقابل آدیپونکتین بافت‌های غیر چربی نظیر کبد را در مقابل تجمع چربی محافظت می کند و نقش ضد التهابی داشته و باعث افزایش حساسیت هیپاتوسیتها به انسولین می شود.^(۳۷) سطح آدیپونکتین در افراد چاق پایین تر از حد نرمال است، از سوی دیگر در سایر وضعیت‌های مقاومت به انسولین سطح TNF α بالاست.^(۳۸)

یک مطالعه در موش‌های چاق ob/ob، ثابت کرد که پیشرفت چشمگیری در بهبود استئاتوز کبدی، هیپاتومگالی و افزایش آمینوترانسفرازها، به دنبال تجویز آدیپونکتین وجود دارد.^(۳۹) سطوح خونی کاهش یافته آدیپونکتین با شدت آسیب بافتی کبد در NASH در ارتباط است.^(۴۰)

رزیستین یک پروتئین مشتق شده از آدیپوز است که احتمالاً باید نقش فیزیولوژیک مهمی در شکل گیری مقاومت به انسولین داشته باشد.^(۴۱)

میکروب‌های روده، به عنوان یک منبع بالقوه در آسیب اکسیداتیو سلول‌های کبدی هستند. در یک گزارش، رشد بیش از حد باکتری‌های روده کوچک، بطور چشمگیری در بیماران مبتلا به NASH در مقایسه با گروه کنترل بیشتر مشاهده شد.^(۴۲)

یک مکانیسم پیشنهاد شده، مربوط است به تولید درون ساز الکل و استالدهید.^(۴۳) باکتری‌های روده ای ممکن است از طریق تولید اندوتوکسین به آسیب کبدی کمک کنند.^(۴۴ و ۴۵)

حمایت بیشتر از نقش آسیب زائی باکتری‌های روده ای، مشاهده این موضوع است که تجویز آنتی بیوتیک، مثلاً Polymyxin-B درجات استئاتوز را در هر دوی موش‌ها و انسان‌ها بهبود بخشیده است.^(۴۶-۴۸) و بعلاوه تجویز مترونیدازول، استئاتوز کبدی را که به دنبال جراحی بایپس روده ای بود را بهبود بخشید.^(۴۹)

تظاهرات بالینی و تشخیص :

همانطور که اشاره شد، NAFLD تظاهر کبدی سندرم متابولیک است. درحقیقت، ریسک فاکتورهای مرتبط با NAFLD شامل؛ چاقی مرکزی، دیابت شیرین نوع ۲، مقاومت به انسولین و دیس لیپیدمی

هستند. بعلاوه، بیماری‌های متابولیک دیگری که با اختلالات بیوشیمیایی مشابه همراهی دارند، همچون سندرم تخمدان پلی کیستیک و لیپودیستروپی، قویاً با NAFLD در ارتباط اند. باید یاد آور شویم که تشخیص NAFLD با رد دیگر تشخیص‌هاست، بنابراین، دیگر علل بیماری کبدی باید رد شوند، خصوصاً بیماری کبد الکلی، HCV و بیماری ویلسون (در بیماران جوان). از این بیماریها، خصوصاً رد مصرف زیاد الکل، بسیار سخت و بحث برانگیز است.

آنچنان که قبلاً ذکر شد، NAFLD از نظر بافت شناسی همانند استئاتوهپاتیت الکلی است، بنابراین، مهم است که یک شرح حال مناسب از مصرف الکل گرفته شود که شامل مقدار مصرف الکل روزانه است، آستانه الکل بیش از حد برای بیماران خانم کمتر از ۱۰ گرم الکل روزانه و برای بیماران مرد نباید بیش از ۲۰ گرم در روز باشد. اما مصرف مقادیر کمتر الکل نیز، ممکن است در بیماران با دیگر ریسک فاکتورها همچون چاقی، سندرم متابولیک، هپاتیت ویروسی و بیماری مزمن کبدی، به تشدید بیماری کبدی کمک کند.

بیماران NAFLD عموماً بدون علامتند و افزایش نوسانی و خفیفی در آنزیم‌های کبدی اشان دارند. شایعترین اختلال آزمایشگاهی، افزایش خفیف تا متوسط در آمینوترانسفرازها است که دو تا پنج برابر، بالای حد نرمال است. یک تعداد معدودی از بیماران با NAFLD ممکن است دچار تهوع، خستگی و درد یک چهارم فوقانی و راست شکم شوند، ندرتاً در معاینه آنها ممکن است هپاتومگالی دیده شود. (۵۴-۱۳۵)

روش‌های رادیولوژیک بطور گسترده برای تشخیص NAFLD بکار می‌روند، چرا که تست‌های بالینی و آزمایشگاهی غیر اختصاصی اند، ولی سونوگرافی، سی تی اسکن و MRI، قادرند استئاتوز کبدی را شناسایی کنند، اما آنها نمی‌توانند فرم غیر پیشرفته NAFLD (استئاتوز ساده) را از فرم با قابلیت پیشرفت (NASH) افتراق دهند. (۶۰-۵۵)

Sadeh و همکارانش توانایی روش‌های رادیولوژی مختلف را در تشخیص بین NASH و فرم‌های کمتر پیشرفته NAFLD بررسی کردند. (۵۵) لذا ۲۵ بیمار مبتلا به NAFLD، ۳ ماه پس از بیوپسی تحت ارزیابی رادیولوژیک مشابه با سونوگرافی، سی تی اسکن و MRI قرار گرفتند. هیچ کدام از این ابزار رادیولوژی در این پروتکل‌ها نتوانستند بین بیماران با تشخیص پاتولوژیک NASH و آن دسته که استئاتوز ساده داشتند افتراق قائل شوند.

سونوگرافی و سی تی اسکن به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۳٪ در تشخیص بیش از ۳۳٪ چربی کبدی حساس اند، که به ترتیب با ارزش اخباری مثبت ۶۲٪ و ۷۲٪ هستند. این مطالعه نشان میدهد که علی‌رغم حساسیت عالی این روش‌ها در تشخیص استئاتوز قابل توجه، آنها قابلیت تمایز میان NASH از دیگر فرم‌های NAFLD را ندارند. (۵۵) بخاطر محدودیت‌های بالینی، آزمایشگاهی و تست‌های رادیولوژیک، بیوپسی کبد هنوز استاندارد طلایی تشخیص NAFLD و NASH می‌باشد.

از نظر بافت شناسی، NAFLD با حضور تجمع چربی کبدی مشخص می شود که بالغ بر ۵٪ سلول های کبدی را گرفتار کرده باشد. (۶۱ و ۶۲)

کمترین کرایتریای بافت شناسی برای NAFLD شامل استئاتوز کبدی، ترکیبی از التهاب لوبولی و بالونی شدن سلول های کبدی می باشد. (۶۳-۶۵ و ۵۰)

دیگریافته های پاتولوژیک همچون اجسام مالوری یا فیروز پری سینوزوئیدال می توانند، حتی تشخیص را قوی تر کنند.

علازمه مفید بودن بیوپسی کبد در تشخیص NASH و مرحله بندی فیروز کبدی، بیوپسی کبدی چندین محدودیت مهم دارد. اول اینکه بیوپسی کبد پر هزینه بوده و با عوارض جدی بالقوه در ارتباط است. دوم آنکه بیوپسی کبد می تواند با خطای نمونه گیری همراه باشد. در حقیقت ارزش اخباری منفی یک بیوپسی کبد تنها برای تشخیص NASH تا ۷۴٪ تخمین زده می شود. بالاخره اینکه یک نمونه بیوپسی کبدی خرد شده با طول ناکافی میتواند تشخیص صحیح را حتی با چالش بیشتری مواجه کند. جایگزین های بیوپسی کبد شامل روش های رادیولوژیکی غیر تهاجمی همچون سونوگرافی، سی تی اسکن و MRI هستند. اما چنانکه اخیراً ذکر شد، روش های رادیولوژیک معمول قادر به تشخیص NASH یا درجه فیروز نیستند. لذا مدل های بر پایه تست های بالینی یا آزمایشگاهی نیز به عنوان جایگزین های بیوپسی کبد شکل گرفته اند تا NASH یا فیروز را پیشگویی کنند.

درمان

امروزه برای درمان NAFLD هیچ تک درمانی تأیید نشده است، اما یک توافق همگانی در حال رشد، پیشنهاد می کند که تنها بیماران با NASH نیاز به درمان دارند و فقط آنها باید هدف مطالعات بالینی آینده باشند. حتی بیماران با دیگر فرم های بیماری کبدی می توانند در معرض دیگر عوارض سندرم متابولیک باشند و درمان برای جزء اساسی سندرم متابولیک باید مورد توجه قرار گیرد. چندین عامل دارویی در درمان NASH استفاده شده اند. ولی، برخورد اولیه باید بر بهبود نحوه زندگی و برگشت شرایط ایجاد شده مرتبط با NAFLD متمرکز شود (۶۶)

برخورد اولیه - کاهش وزن و ورزش

تغییر نحوه زندگی باید شامل مشاوره تغذیه (رژیم غذایی) همراه با، یا بدون ورزش باشد. اساس پاتوفیزیولوژیک برای این رویکرد اینست که کاهش وزن در نتیجه از دست دادن بافت آدیپوز سفید حاصل می شود، که مقاومت به انسولین را کاهش می دهد. ورزش همچنین می تواند حساسیت ماهیچه ها به

انسولین را افزایش دهد، که اثر مقاومت به انسولین را، در NAFLD بهبود بخشد. چندین مطالعه نشان داده اند که کاهش وزن همراه با یک رژیم با محدودیت کالری، همراه با، یا بدون ورزش، منجر به بهبود بیوشیمیایی چشمگیری در بالغین و کودکان چاق، و یا با اضافه وزن می شود. برخی از مطالعات نیز نشان داده اند که کاهش قابل توجه مقادیر ALT، که در بیماران NAFLD- تأیید شده بوسیله بیوپسی- رخ داده است، زمانی بوده که آنها روی رژیم‌های با محدودیت کالری همراه با، یا بدون ورزش گذاشته شده اند، و اگر چه تغییرات نحوه زندگی می تواند منجر به کاهش وزن شود، اثر آن معمولاً کوتاه مدت بوده و اطلاعات طولانی مدت در مورد بهبودی بافتی وجود ندارد.

نگرانی‌هایی در مورد فیروز و التهاب پورت وجود دارد، مبنی بر اینکه در بیماران با چاقی مرضی که تحت کاهش وزن سریع- بیشتر از ۱/۶ کیلوگرم در هفته- قرار گرفته اند، دیده شده است.^(۷۰) در کاهش وزن، نوع تدریجی که از ۱/۶ کیلوگرم کاهش در هفته تجاوز نکند و در حین محدودیت‌های رژیمی، ورزش هوازی مرتب، شامل؛ حداقل ۳۰ دقیقه ورزش، ۳ تا ۵ بار در هفته باشد، باید مورد تأکید قرار گیرد.^(۷۲) علاوه بر ورزش و رژیم، اندکی از مطالعات اطلاعات اولیه ای را در ارتباط با مصرف دارو، جهت کاهش وزن بیان کرده‌اند.

این مطالعات بر روی Orlistate و Sibutramine انجام شده اند، این یافته‌ها امید بخش اند، ولی تحمل طولانی مدت بیماران نسبت به این داروها و توانایی آنها برای کاهش وزن پایدار باید در نظر گرفته شود.^(۷۱ و ۷۲) گزینه دیگر برای کاهش وزن در بیماران با چاقی مرضی، مداخله جراحی است^(۷۴-۷۲)

درمان مقاومت به انسولین

همانطور که قبلاً ذکر شد، مقاومت به انسولین با NASH و فیروز مرتبط با NASH، در ارتباط است. بنابراین کاربرد استراتژی‌های درمانی که مقاومت به انسولین را مد نظر قرار میدهند، در حال افزایش اند. عوامل حساس کننده به انسولین، Thiazolidinediones و Metformine، هدف اصلی چندین مطالعه در حال انجام اند.

علاوه بر Thiazolidinediones، چندین مطالعه بالینی کوچک اثر بالقوه متفورمین را در درمان NASH گزارش کرده اند^(۷۷ و ۷۸) متفورمین یک Biguanide است که مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی را با کاهش تولید گلوکز کبدی و افزایش برداشت گلوکز محیطی توسط ماهیچه‌ها و کاهش TNF α القاء شده ناشی از مقاومت به انسولین را، بهبود می بخشد.^(۷۹)

مطالعات کوچکی که از متفورمین استفاده کرده اند، بهبود آمینوترانسفرازها را گزارش کرده اند (۷۷،۷۸) یک مطالعه آزمایشی بر روی متفورمین بهبودی اولیه در ALT را گزارش کرده، ولی دیده شده میزان ALT بعد از ۱۲ ماه درمان، تفاوتی نکرده است. (۷۸)

در یک مطالعه بزرگ بر روی بیماران NAFLD بدون دیابت، هر کدام از بیماران بصورت تصادفی ۲ گرم متفورمین روزانه، یا رژیم، یا ۸۰۰ IU ویتامین E روزانه را دریافت کردند. بطور چشمگیری، میزان نرمال شدن سطوح ALT، در کسانی که متفورمین دریافت می کردند، در مقایسه با گروه‌هایی که رژیم و ویتامین E دریافت کرده بودند، بیشتر بود.

همچنین این بیماران در مقایسه با مقادیر پایه، بهبودی چشمگیری در استئاتوز، التهاب و فیروز داشتند، اما هیچگونه پیگیری بافت شناسی به عنوان شاهد در دسترس نبود.

اگر چه متفورمین به خوبی تحمل شده و بهبودی بیوشیمیایی در بیماران گزارش شده است، ولی اطلاعات بافت شناسی بسیار محدودند و مطالعاتی که به خوبی کنترل شده اند نیاز به ارزیابی تأثیر متفورمین و بی خطر بودن آن در بیماران با NAFLD دارند. (۸۱)

آنتی اکسیدان‌ها

با دخیل دانستن نقش بالقوه استرس اکسیداتیو در پاتوژنز NASH، محققان بر استفاده از آنتی اکسیدان‌ها برای درمان NAFLD در حفاظت از ساختارهای سلولی در مقابل آسیب ناشی از رادیکالهای آزاد اکسیژن و از محصولات فعال شده پروکسیداسیون چربی، تأکید کرده اند. دو مطالعه کوچک بالینی آزمایشی، بهبود آنزیم‌های کبدی را با ویتامین E نشان دادند. (۸۲،۸۳) اما متعاقباً، دو مطالعه کوچک کنترل شده تصادفی نتوانستند هیچ مزیتی را در استفاده از آن نشان دهند. (۸۴،۸۵) یک مطالعه تصادفی مقایسه ویتامین E (روزانه ۱۰۰۰ IU) و ویتامین C (روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم) همراه با پلاسبو برای ۶ ماه، تفاوتی را در میزان ALT و التهاب کبدی در پایان مطالعه نشان نداد. (۸۶)

(Ursodeoxy Cholic Acid) UDCA

مطالعات اولیه بر روی UDCA به عنوان یک عامل بالقوه محافظ سلولی در NAFLD، اشتیاق قابل توجهی را در استفاده از آن ایجاد کرد. (۸۷)

ولی در یک مطالعه نسبتاً بزرگ کنترل-شاهد، دوسوکور تصادفی، که به خوبی طراحی شده بود، ۱۶۶ بیمار مبتلا به NASH، بصورت تصادفی روزانه ۱۵-۱۳ $\frac{mg}{kg}$ UDCA یا پلاسبو، برای یکسان دریافت

کردند، که مزیتی برای UDCA دیده نشد. اگر چه UDCA، داروی بی خطری بود و بخوبی تحمل می شد، تفاوت آنچنانی میان وضعیت بیوشیمیایی یا بافت شناسی کبدی در مقایسه با پلاسمو وجود نداشت. علارغم این تعداد زیاد عوامل دارویی که در درمان NASH استفاده شده اند، اکثر مطالعات حجم کوچک و یا زمان کوتاهی داشته اند. بنابراین اینطور می توان استنتاج کرد که در سال ۲۰۰۸، درمان ثابت شده ای برای بیماران مبتلا به NASH وجود ندارد. با این حال مطالعات بالینی آینده برای NASH، با هدف قرار دادن راههای آسیب زایی خاص به همراه نمونه‌های با حجم و زمان مطلوب، خیلی فوری مورد نیازند.

بیان مسئله و اهمیت موضوع

بیماری کبد چرب، غیر الکلی (NAFLD) یکی از علل مهم بیماری کبدی مزمن، خصوصاً در جوامع مرفه، وبخشی از یک سندرم متابولیک با شیوع بالا و در حال افزایش است. نشان داده شده که مراحل پیشرفته NAFLD به سمت سیروز پیشرفت می کند و گزارش‌هایی از کارسینو مای هیپاتوسلولار موجود در مبتلایان به این بیماری وجود دارد. بیماری کبد چرب غیر الکلی، بطور معمول همراه با چاقی، هیپرلیپیدمی و نوع ۲ دیابت شیرین بوده و اکثر بیماران، میان سال اند. با توجه به شیوع بالای دیابت در جهان و کشور ما، خصوصاً شهر یزد و درصد بالای چاقی و بیماری‌های متابولیک؛ تشخیص، درمان و پیشگیری از بیماری‌های مرتبط و عوارض آنها، اهمیت بسزایی دارد. مسلماً یافتن راه‌های درمانی موثرتر، کم هزینه تر و خصوصاً غیر تهاجمی تر در ارتقاء سلامت و بهداشت جامعه لازم است.

تشخیص بیماران این مطالعه از طریق سونوگرافی تأیید شده و بطوری که ثابت شده، حساسیت این روش بیش از ۹۰٪ می باشد. این روش نسبت به بیوپسی کبد که روشی تهاجمی است، راحت تر و بدون تهاجم است. در این مطالعه تأثیر ویتامین E، به عنوان آنتی اکسیدان که اثرات جانبی ناچیزی دارد، بررسی شد. علت انتخاب آنتی اکسیدان، وجود استئاتوهپاتیت در NAFLD و فشار اکسیداتیو به عنوان عامل التهاب کبدی و فیروز است. از طرفی به نظر می رسد در اکثر بیماران، مقاومت به انسولین، دلیل تجمع چربی در هیپاتوسیت‌ها است، بنابراین، قدم اول استفاده از داروهایی بود که بر مقاومت انسولین فائق آیند. انشاء... که با انجام مطالعات مختلف با حجم و زمان مناسب، بهترین درمان برای این بیماری مشخص شود و از پیدایش عوارض خطرناک آن جلوگیری شود.

مروری بر مطالعات مشابه

۱- در مطالعه ای که توسط E. Bugianesi و همکارانش در سال ۲۰۰۶ در ایتالیا، با هدف مقایسه کاربردی بودن متفورمین با رژیم تجویزی یا ویتامین E انجام شد، آنها به ۵۵ بیمار غیر دیابتی NAFLD روزانه ۲ گرم متفورمین به مدت ۱۲ ماه دادند و در گروه‌های شاهد به ۲۸ نفر بطور تصادفی روزانه ۸۰۰ IU ویتامین E دادند و برای ۲۷ نفر دیگر از گروه شاهد رژیم کاهش وزن تجویز کردند.

نتایج بر اساس آنزیم‌های کبدی، مقاومت به انسولین، پارامترهای سندرم متابولیک و بافت شناسی بود. آنها به این نتیجه رسیدند که سطح آمینوترانسفرازها در همه گروه‌ها در ارتباط با کاهش وزن بهبود یافت. اثرات در گروهی که متفورمین داده شده بودند بیشتر بود ($P=0/0001$) و ALT در ۵۶٪ موارد نرمال شد.

در تحلیل چند متغیره، پس از اصلاح برای سن، جنس و آمینوترانسفراز پایه و تغییر در BMI؛ میزان نرمال شدن آمینوترانسفرازها در درمان با متفورمین بالاتر بود. بیوپسی کنترل در ۱۷ بیمار درمان شده با

متفورمین کاهش چشمگیری را در چربی کبد ($P=0/0004$) و نکرورالتهابی و فیروز ($P=0.012$) برای هر دو نشان داد. نتیجه اینکه درمان بیماران NAFLD با متفورمین نسبت به بیمارانی که برایشان رژیم تجویز می‌شود یا ویتامین E دریافت می‌کنند، بهتر است. اطلاعات بافت شناسی محدود، از ارتباط میان آمینوترانسفرازها و یافته‌های بیوپسی حمایت می‌کنند.^(۸۰)

۲- در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۴ توسط J. Hickman و همکارانش در استرالیا انجام شد، آنها تصمیم گرفتند که اثر طولانی مدت کاهش وزن را بر وضعیت بیوشیمیایی، سطوح انسولین سرم و کیفیت زندگی را در بیماران با اضافه وزن مبتلا به بیماری کبدی و همچنین اثر عدم کاهش وزن یا وزن گیری مجدد متعاقب درمان را بررسی کنند. ۳۱ بیمار، یک مداخله ۱۵ ماهه رژیم و ورزش را به انجام رساندند. در طی اتمام مداخله، ۲۱ بیمار (۶۸٪) توانستند به کاهش وزن با میانگین ۹/۴٪ وزن بدن دست یابند و در این وضعیت باقی بمانند. بهبودی میزان ALT سرم بیماران با میزان کاهش وزن در ارتباط بود ($P=0.04$ ، $r=0.35$). در بیمارانی که کاهش وزن را حفظ کردند، میانگین سطوح ALT در طی ۱۵ ماه بطور چشمگیری نسبت به زمان ورود آنها به مطالعه پایین تر ماند ($P=0.004$)، درحالیکه در آنها که وزن گیری مجدد داشتند ($n=10$)، میانگین سطوح ALT در طی ۱۵ ماه نسبت به زمان ورودشان به مطالعه تفاوتی نداشت ($P=0.79$). کیفیت زندگی بطور چشمگیری پس از کاهش وزن بهبود یافت. بطور خلاصه، این یافته‌ها ثابت می‌کند که حفظ کاهش وزن و ورزش در بیماران با اضافه وزن بیماری کبدی، منجر به تقویت بهتر شدن آنزیم‌های کبدی و سطوح انسولین سرم و کیفیت زندگی می‌شود. درمان اضافه وزن باید یک جزء مهمی از درمان بیماران مبتلا به بیماری کبدی باشد.^(۱۳)

۳- در مطالعه ای JF. Dufour و همکارانش در سال ۲۰۰۶ در Sitzerland، اثر درمانی ترکیب UDCA و Vit E بررسی شد. آنها ۴۸ بیمار را که سطوح بالای آمینوترانسفراز داشتند و بیماری NASH در آنها با بیوپسی ثابت شده بود و کمتر از ۴۰ گرم الکل در هفته می‌نوشیدند، را بررسی کردند. به ۱۵ بیمار UDCA و Vit E، به ۱۸ بیمار UDCA به همراه پلاسبو، به ۱۵ بیمار پلاسبو و پلاسبو داده شد و ۱۸ بیمار هم از مطالعه بیرون رفتند. پارامترهای پایه بین ۳ گروه تفاوت چشمگیری نداشتند و BMI در طول مطالعه بدون تغییر ماند. سطوح ALT و AST بطور چشمگیری در بیمارانی که UDCA و Vit. E دریافت کردند کاهش یافت. از نظر بافت شناسی activity index در پایان مطالعه در گروه‌های دریافت کننده UDCA و پلاسبو و گروه فقط پلاسبو تغییری نکرد، ولی بطور چشمگیری در گروه دریافت کننده UDCA و Vit. E، خصوصاً در پسران استئاتوز، بهتر بود. در مجموع پس از ۲ سال درمان با UDCA در ترکیب با ویتامین E، نتایج آزمایشگاهی و استئاتوز کبدی بیماران مبتلا به NASH بهبود یافت.^(۲۶)

۴- در مطالعه ای که توسط M. Kugelmas و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در آمریکا انجام شد، آنها اثرات بهبود روش زندگی و مصرف Vit. E را در ۱۶ بیمار که NASH در آنها تایید شده بود را بررسی کردند. ارزیابی بیوشیمیایی عملکرد کبد و Lipid profiles و BMI بطور چشمگیری در طی ۶ هفته اول درمان بهبود یافت و تا ۶ هفته بعد هم پایدار ماند. اثرات مستقل Vit. E در این مطالعه کوچک دیده نشد. یکی از نتایج دیگر آنها این بود که اصلاح روش زندگی (رژیم کم چربی و ورزش) با بهبود آنزیم‌های کبدی در ارتباط بود، درحالیکه سطح متم‌های Vit. E استفاده شده در این مطالعه کوچک مزیت آشکاری را در برنداشت. (۸۵)

۵- در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ توسط B. John و همکارانش در استرالیا انجام شد، آنها اثر کاهش وزن را بر روی بهبودی بافتی کبد در ۳۶ بیمار چاق انتخابی، بررسی کردند، این بیماران دو بار تحت بیوپسی کبدی قرار گرفتند، یکبار در هنگام لاپاروسکوپی، برای کار گذاشتن باند معده ای و بار دوم پس از کاهش وزن انجام شد. در بیوپسی اول در ۲۳ بیمار، NASH و در ۱۲ بیمار، استئاتوز تشخیص داده شد. بیوپسی دوم حدود ۲۶ ماه پس از جراحی انجام شد. متوسط کاهش وزن 34 ± 17 کیلوگرم و درصد کاهش وزن 52 ± 17 بود. در بیوپسی دوم در استئاتوز لوبولی، تغییرات نکروز التهابی و فیبروز، بهبود بسیاری وجود داشت ($p < 0.001$ برای همه). آنها نتیجه گرفتند که کاهش وزن پس از جراحی منجر به بهبودی بسیار یا برطرف شدن چاقی و سندرم متابولیک در ارتباط با اشکال غیر طبیعی بافتی کبد در بیماران شدیداً چاق می‌شود. (۲۳)

۶- در مطالعه ای که توسط S. Nair و همکارانش در سال ۲۰۰۴ در آمریکا انجام شد، آنها موثر و بی خطر بودن متفورمین در ۱۵ بیمار را که از نظر بافت شناسی NAFLD در آنها ثابت شده بود، در طی یکسال درمان بررسی کردند. در طی ۳ ماه اول، ALT و AST به همراه بهبودی در حساسیت انسولین، بهبود یافتند ($P = 0.01, 0.02$). اما پس از ۳ ماه، ارتقاء در حساسیت انسولین دیده نشد و ALT و AST افزایش یافته به آرامی به مقادیر قبل از درمان بازگشتند. از میان ۱۰ بیمار که بیوپسی پس از درمان شدند، در ۳ بیمار (۳۳٪) استئاتوز و در بیمار (۲۰٪) میزان التهاب و در بیمار (۱۰٪) فیبروز بهبود یافت. در نتیجه درمان با متفورمین تنها با یک بهبود گذرا و در وضعیت شیمیایی کبد همراه بود و یک کاهش پایدار و پیشرونده در حساسیت انسولین در طی درمان ملاحظه نشده است. (۷۸)